

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-97681

(43) 公開日 平成5年(1993)4月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61K 31/765	ACR	8314-4C		
9/20		B 7329-4C		
9/28		Z 7329-4C		
31/765	ACJ	8314-4C		
47/38		D 7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全5頁)

(21) 出願番号	特願平3-289211	(71) 出願人	591246997 堀井薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区内淡路町1丁目2番6号
(22) 出願日	平成3年(1991)10月8日	(72) 発明者	河上 幸男 大阪府摂津市千里丘東4丁目6番8-617

(54) 【発明の名称】 消化管内ガス除去剤

(57) 【要約】

【目的】 ジメチルポリシロキサンの優れた消泡作用を、消化管内のガス貯留部位において効率的に発揮する製剤を提供する。

【構成】 腸溶性皮膜による被覆を施してなる腸溶性の固形部分と、腸溶性皮膜による被覆を施していない固形部分とからなるジメチルポリシロキサンを含有する経口投与用製剤であって、該ジメチルポリシロキサンのうち75乃至95%が前記腸溶性の固形部分に含有されているものであることを特徴とする、消化管内ガス除去剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】腸溶性皮膜による被覆を施してなる腸溶性の固形部分と、腸溶性皮膜による被覆を施していない固形部分とからなるジメチルポリシロキサンを含有する経口投与用製剤であって、該ジメチルポリシロキサンのうち75乃至95%が前記腸溶性の固形部分に含有されているものであることを特徴とする、消化管内ガス除去剤。

【請求項2】製剤形態が2層錠、有核錠又は糖衣錠であることを特徴とする請求項1に記載の消化管内ガス除去剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、消化管内ガス除去剤として知られるジメチルポリシロキサンを主薬とする製剤に関し、更に詳しくは、ジメチルポリシロキサンのかかる薬効を更に高めるよう設計された製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】各種消化器疾患に随伴する腹部の不定愁訴、例えば、鼓脹、膨満感、腹部痛、おくび、放屁、重圧感、腹鳴、胸やけ、便秘、下痢、恶心、食欲不振などを訴える患者は非常に多い。これらの症状はその原因として消化管内のガスの増加によるところが大きい。通常ヒトの体内には正常な生理状態でも約1,000mlのガスが存在するといわれている。そのうち、胃底部には約50mlの空気が存在して胃泡を形成しており、小腸内にはガスは殆ど存在せず、残りの大部分は大腸内に存在している。これらのガスの約70%は嚥下した空気であり、食物や水その他の飲料水特に炭酸飲料水とともに消化管内に入ってきたものである。また約20%は血液中から腸管内へ拡散してきたものであり、残りは、腸管内、特に上行横行結腸における腐敗や醸酵によって生じたものと考えられている。

【0003】これらの消化管内のガスの量及び組成は、摂取した食物の性質、腸の運動状態等の因子によって大きく左右されるが、ガスの増加の原因として次のようなものが挙げられる。

(1) 空気嚥下症

神経質な人に多くみられ、空気を無意識のうちに嚥下するもので、この場合おくびがつきものである。時に鼓脹を呈し、胃腸障害を訴えることもある。

(2) 腸管内のガス生成の亢進

腸管内での腐敗や醸酵に基づくものが多い。特に大腸の運動亢進又は食物の消化吸収の不足がある場合には、食物残渣の大半が大腸前半で細菌性分解を受けて大量のガスを発生する。一般に、消化管手術後はしばらくの間消化吸収機能が不十分であり、特に胃切除後にあっては塩酸分泌量の減少がこれに重なるため、下部腸管内の細菌が上部腸管へと移行して異常醸酵が起る結果、腹部膨満感を訴える場合が多い。

10

2

(3) 腸管内ガスの吸收阻害

腸間膜や門脈等における各種の循環障害の場合に認められる。

(4) 腸管内ガスの排泄障害

腸管の癒着、屈曲、狭窄や腸内腫瘍のため腸内容物の通過が機械的に障害された場合、停滞した内容物が細菌性の分解を受けてガス蓄積が増強される。また、これにより腸管の拡張が亢進することにより局所の循環障害が引き起こされ、ガス吸収の障害が更に加わる。

【0004】これら消化管内に貯留するガスに起因する腹部不定愁訴の治療のために、ジメチルポリシロキサンが国内外で広く一般に使用されており、70%以上の有効率があると報告されている。また、このものは、腹部不定愁訴の治療のみならず腹部X線検査において診断の邪魔になる腸内ガスの駆除にも使用されて効果を上げている。

【0005】ジメチルポリシロキサンは消化管からは吸収されず、毒性は極めて低く、酵素の影響を受けず、細菌の活動を阻害しないという特性があり、また、胃腸管内での消泡作用の卓越していることは多数の報告にみられるところである。

【0006】ジメチルポリシロキサンは、その表面活性作用により、消化管内に存在する小さなガス気泡の表面張力を低下させてこれを破裂させ、一塊の遊離気体とすることにより、消化管内ガスの血流への吸収や体外排出を容易化して効果を発揮するものである。

【0007】ジメチルポリシロキサン製剤としては、現在、錠剤、散剤、細粒剤、シロップ剤など多数のものが市販されている。ただし、このうちシロップ剤は、消化管内のガス除去による不定愁訴の改善というよりも、主として胃内視鏡検査時における胃内有泡粘液の除去のために使用されることが多い。このように多数のジメチルポリシロキサン製剤が市販されているが、腹部不定愁訴の原因となるガス貯留の生ずる各部位において特に効果が発揮されるように設計された製剤は知られていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ジメチルポリシロキサンの優れた消泡作用を一層効果的に発揮させることを目的とする。すなわち、消化管内ガスの貯留し易い部位においてジメチルポリシロキサンの作用を特に効率よく発揮させることを目的とする。

【0009】前述の通り、消化管内ガスはその一部が胃底部に大部分が大腸内に存在するが、従来の製剤においては、大腸内で最も効率的にジメチルポリシロキサンが作用するような製剤的工夫はなされていなかった。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、胃底部に存在する若干量のガスを除去するに適した量のジメチルポリシロキサンを含有する胃液に溶解性の製剤部分と、腸内に存在するガスの除去に適した量のジメチルポリシロキ

3

サンを含有する腸溶性の製剤部分とからなる経口投与用の固形製剤である。

【0011】すなわち本発明は、ジメチルポリシロキサン及び必要な賦形剤等を含有し腸溶性皮膜による被覆を施してなる腸溶性の固形部分と、該部分を全体的又は部分的に覆う、ジメチルポリシロキサン及び必要な賦形剤等を含有し腸溶性皮膜による被覆を施していない固形部分とからなる経口投与用製剤であって、該製剤全体に含有されるジメチルポリシロキサンのうち75乃至95%が前記腸溶性の固形部分に含有され、残りのジメチルポリシロキサンが前記腸溶性皮膜による被覆を施していない固形部分に含有されているものであることを特徴とする、消化管内ガス除去剤である。

【0012】本発明の製剤中に含有されるジメチルポリシロキサン量は、製剤全体のサイズや消化管各部位のガス量等に応じて適宜増減することができるが、一般的には、腸溶性の固形部分に少なくとも20mg、通常は30mgを含有させ、腸溶性の被覆が施されていない固形部分には、その約1/3量を含有させるのが適当である。また、胃底部のガスが比較的の少量の場合には、例えば全ジメチルポリシロキサン量（例えば40mg）のうち95%（例えば38mg）を被覆の施されていない固形部分にそれぞれ含有させることによって、症状に更に適合させることもできる。

【0013】腸溶性皮膜による被覆は慣用の腸溶性コーティング材料、例えばヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース等を使用して慣用の方法により施すことができる。

【0014】また、本発明の製剤は、慣用の方法により二層錠、有核錠、糖衣錠等の適宜の錠剤形態とすることができる。

【0015】本発明は以上のような構成であるから、消化管内におけるガスの貯留し易い各部位においてそれぞれ至適量のジメチルポリシロキサンを放出することができ、その消泡効果を極めて効率的に発揮させることができるものである。

【0016】

【実験例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明の製剤の実験例及びその効果を明らかにする実験例を挙げる。いずれの実験例においても、製剤の外側部分に含まれるジメチルポリシロキサンは、胃内の酸性pH中で放出されて消泡作用を直ちに発揮し、製剤の内側部分すなわち腸溶性皮膜による被覆を施した部分に含まれるジメチルポリシロキサンは、腸内のアルカリ性pH中

4

で放出されて該部位にて消泡作用を発揮するものである。

【0017】実験例1（糖衣錠）

ジメチルポリシロキサン30mgをメタケイ酸アルミニウムマグネシウム40mg及び日局デキストリン30mgに吸着させ、これに賦形剤を加え、打錠して素錠250mgとする。この素錠に20mgのヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートの皮膜をコーティングする。このコーティング錠に対して、予めジメチルポリシロキサン10mgを混合したサブコーティング用散布剤を糖衣パン中で散布し、ゼラチン液を加える。この操作を繰返す。更にスムージング液を添加し、よく乾燥した後、砂糖シロップを添加し、つや出しをする。

【0018】実験例2（有核錠）

ジメチルポリシロキサン30mgをメタケイ酸アルミニウムマグネシウム40mgおよび日局デキストリン30mgに吸着させ、これに賦形剤を加え、打錠して素錠250mgとする。この素錠に20mgのヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートの皮膜をコーティングする。このコーティング錠を中心錠として、圧縮コーティング機を用いて打錠する。圧縮コーティングの方法は次のとおりである。

- 1) 外層用粉粒体の約半量（ジメチルポリシロキサン5mg含有）をウスに充填する。
- 2) その中央部に、核とする上記の中心錠を置く。
- 3) 外層用粉粒体の残り約半量（ジメチルポリシロキサン5mg含有）を、この上に充填し、圧縮成型する。

【0019】実験例

実験例1で製造した本発明品（糖衣錠）が胃内および腸内で一定の時間内にほぼ均等に崩壊し、それぞれの部位で薬効を発揮することができるかどうかを、日本薬局方で定められている「崩壊試験法」に従って実施し、その薬効を「消泡力試験」により確認した。

【0020】実験例1「崩壊試験」

本発明品は、胃と腸の両方で確実に効果を発揮させることを目的とした製剤となっているため、日本薬局方・「崩壊試験」・腸溶性の製剤に準じて実施した。

（1）第1液による試験

試験液に第1液（pH1.2）を用い、補助盤を入れ、30分間上下運動を行い、外層部分が崩壊する時間を測定した（表1）。その時、腸溶性皮膜を施した内核錠の皮膜の開口、剥離又は破損などの異常は認められなかつた。

【表1】

表1. 第1液による試験結果

(外層部分の崩壊時間)

錠剤No.	崩壊に要する時間	錠剤No.	崩壊に要する時間
1	8分13秒	7	10分12秒
2	8分24秒	8	10分30秒
3	9分03秒	9	11分01秒
4	9分17秒	10	12分46秒
5	9分49秒	11	13分29秒
6	10分11秒	12	13分38秒

(2) 第2液による試験

試験器を静かに引上げた後、温度および液量を調節した
ピーカー中の第2液 (pH 6.8) に浸し、補助盤を入*

*れ、60分間上下運動を行った後、観察する時、試料の
残留物をガラス管内に認めなかつた (表2)。

【表2】

表2. 第2液による試験結果

(内核錠の崩壊時間)

錠剤No.	崩壊に要する時間	錠剤No.	崩壊に要する時間
1	8分13秒	7	10分12秒
2	8分24秒	8	10分30秒
3	9分03秒	9	11分01秒
4	9分17秒	10	12分46秒
5	9分49秒	11	13分29秒
6	10分11秒	12	13分38秒

実験例 2 「消泡力試験」

試験液 (ゼラチンを1%溶解した1液および2液) 約1
00mlを200mlのトールピーカーに入れ、ホモジ
ナイザーを用いて一定速度 (4000 rpm) で1分間
搅拌し、搅拌後の泡の高さを測定した。統いて、糖衣部
分を少量の1液で崩壊後、該崩壊液を起泡させた試験液
(1%1液ゼラチン液) に添加して、1分間搅拌した後

の気泡の高さを測定した。添加量は表3のジメチルポリ
シロキサン相当量とした。残った脂溶性の部分について
も、同様に少量の2液で崩壊後、崩壊液を起泡させた試
験液 (1%2液ゼラチン液) に添加して、1分間搅拌し
た後の気泡の高さを測定した。

【表3】

表3. 消泡力試験結果

試験液の種類 ジメチル ポリシロキサン量	1% 1液ゼラチン液	1% 2液ゼラチン液
0	30 mm	31 mm
1 mg	19 mm	28 mm
2 mg	7 mm	21 mm
3 mg	4 mm	17 mm
4 mg	2 mm	13 mm
5 mg	1 mm	11 mm
10 mg	0	6 mm
20 mg		1 mm
30 mg		0

その結果、添加したジメチルポリシロキサン量が、それぞれ、1% 1液ゼラチン液では10 mg、1% 2液ゼラチン液では30 mgに相当するときに完全な消泡効果が

得られることが確認された。なお、上記結果は、同一の起泡条件下にジメチルポリシロキサンそのものを試験液に加えた場合と同一の消泡力を示すものであった。